

8. Piantadosi C., Tatro L., and Whorton A. Nitric oxide and differential effects of ATP on mitochondrial permeability transition//Nitric Oxide. - 2002. - 6,1.-P.45-60.
9. Zorov D.B., Filburn C.R. et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release:a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes//J.Exper.Med.- 2000.-192,N7.- P.1001-14.

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТРЕССУ

Щербинин И.Ю. Солодков А.П.

*Витебский государственный медицинский университет,
г.Витебск*

Aim of investigation - to study the poststress changes of coronary circulation in rats with various resistance to stress and to determinate the degree of nitric oxide participation in theses processes by means of blockade its synthesis by concurrent inhibitor L-NAME.

•The experiments have been conducted on 112 white female rats, which have divided on 2 groups ("active" and "passive") based on their behavior in the "open field" test.The new data about endothelium system of nitric monoxide synthesis contribution in the development of stress – induced reduction of coronary autoregulation in animals sensitive to stress has been received in the basis of which the endothelium dysfunction of coronary vessels accompanied with the NO hyperproduction has laid.

The power of local system of nitric monoxide depends on the individual – typological peculiarities of animal behavior together with the different expression of stress – reaction may contribute in the stress – resistance of heart and vessels has been detected.

Одним из следствий эмоционального стресса является изменение функций сердечно – сосудистой системы. Стресс может способствовать возникновению артериальной гипертензии, гипотензии, перестройке сосудистой стенки, оказывая свое влияние непосредственно на гладкие мышцы, вплоть до выраженного спазма коронарных сосудов и развития инфаркта миокарда. Несмотря на однородность стрессорного воздействия не у всех животных развиваются изменения артериального давления, сосудистого тонуса или работы сердца, т.е. наблюдается выраженная индивидуальная устойчивость к стрессу [3]. Подобная чувствительность

или устойчивость к стрессу детерминирована генетически. Малоизученным остался вопрос о том, каким образом у животных с различным типом поведения под влиянием эмоционального стресса изменяется коронарное кровообращение и, в частности эндотелийзависимый NO - опосредуемый механизм регуляции тонуса сосудов сердца.

Цель настоящего исследования - выяснение вклада эндотелиального NO – зависимого механизма в развитие постстрессорных нарушений тонуса сосудов сердца у крыс с разными индивидуально – типологическими особенностями поведения.

Эксперименты выполнены на 112 половозрелых беспородных крысах – самках массой 180 – 240 граммов, содержащихся на обычном пищевом и водно-солевом режиме.

Для выделения устойчивых, амбивалентных и предрасположенных к эмоциональному стрессу животных предварительно изучили поведение крыс в тесте «открытое поле», в результате чего их разделили на группы: с низкой двигательной активностью и слабой поисково-ориентировочной реакцией – «пассивные»; с высокой двигательной активностью и выраженной поисково-ориентировочной реакцией – «активные»; животные, занимающие среднее положение, из последующих экспериментов были исключены [2]. Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препарате изолированного сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления. Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) определяли измерением количества перфузионной жидкости, оттекающей из свободного правого и дренированного левого желудочков, каждую минуту. Перфузионное давление повышали ступенчато от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. Выраженность ауторегуляторной реакции коронарных сосудов характеризовалась величиной «индекса ауторегуляции» (ИА). Коронарный расширительный резерв (КРР) определяли как отношение максимального гиперемического коронарного потока (МГКП), развивавшегося после 60-секундного прекращения перфузии сердца, к величине исходной ОСКП. Для изучения сократительной функции миокарда в полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема. Сердце сокращалось в спонтанном ритме. Все опыты проводились под уретановым наркозом (0,1 г/100 г массы).

Уровень базальной продукции NO в эндотелии коронарных сосудов оценивали по выраженности изменения ОСКП после добавления в перфузионный раствор конкурентного ингибитора NO-синтазы - метилового эфира N-ω-нитро-L-аргинина (L-NAME, «Sigma», USA) в дозе 60 мкМ/л. Характер поток-индуцированного, эндотелийзависимого (в том числе, обусловленного действием NO) снижения тонуса коронарных сосудов, возникающего в ответ на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий этих сосудов, изучали при перфузии изолированного сердца

крысы в условиях постоянной ОСКП. Исходная ОСКП составляла 4 мл/мин, резкое увеличение ОСКП до 20 мл/мин приводило к повышению действия напряжения сдвига на эндотелий коронарных сосудов. При этом коронарное перфузионное давление вначале быстро возрастало и достигало максимального значения, а через 45-90 секунд - снижалось. Суммарную продукцию NO в организме животных, перенесших иммобилизацию, оценивали по содержанию стабильных продуктов деградации NO (нитратов/нитритов) в плазме крови [1].

Величины ОСКП, ИА, КРР и МГКП в контрольных изолированных изотонически сокращающихся сердцах «пассивных» и «активных» крыс, не различались. Область наилучшей ауторегуляции начиналась с перфузионного давления 60 мм рт.ст.

После перенесенного стресса только в группе «пассивных» крыс отмечалось увеличение ОСКП при перфузионном давлении 60, 80, 100, 120 мм. рт. ст. на 48,7, 33,3, 32,8, 30,3 % соответственно, ИА в этой группе в среднем уменьшился на 23%, а КРР на 29,5% по сравнению с контролем. МГКП в этой группе животных не изменился, поэтому уменьшение коронарного расширительного резерва может быть расценено как снижение базального тонуса коронарных сосудов «пассивных» крыс. В группе «активных» животных после перенесенного иммобилизационного стресса не отмечалось подобных изменений коронарного кровообращения. В изометрически сокращающихся изолированных сердцах, позволяющих изучить взаимосвязь сократительной функции миокарда и коронарного кровообращения «пассивных» и «активных» крыс, наблюдалась подобная динамика, как в контроле, так и после перенесенной иммобилизации. В группе «пассивных» крыс перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс, происходило снижение развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47%. Таким образом, характерное для иммобилизационного стресса нарушение взаимосвязи между сократительной функцией миокарда и коронарным кровотоком наблюдалось только в сердцах «пассивных» крыс, что выражалось разнонаправленными изменениями этих параметров при увеличении перфузионного давления, т.е. появлением суперперфузии миокарда.

В группе «активных» крыс в условиях блокады синтеза NO также, как и в группе «пассивных» животных, отмечалось снижение ОСКП на всех уровнях перфузионного давления в среднем на 38%, ИА также снижался, но в меньшей степени, чем у «пассивных» животных, в среднем на 29%, КРР был меньше на 19%, МГКП оказался сниженным на 47% по сравнению с соответствующим контролем. Развиваемое и диастолическое внутрижелудочковое давление крыс не изменилось.

После 6-часовой иммобилизации в группе «пассивных» крыс полностью предупреждалось увеличение ОСКП и она не отличалась от таковой в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-

NAME.

Индекс ауторегуляции при повышении перфузионного давления от 60 до 80, 80 до 100 и 100 до 120 мм рт.ст. уменьшался в среднем на 31%, главным образом, благодаря снижению растяжимости коронарного сосудистого русла, это снижение было таким же, как и в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-NAME. Коронарный расширительный резерв был снижен в среднем на 26%, благодаря уменьшению МГКП на 44%. Абсолютные значения этих показателей были такими же, как в контрольных сердцах, обработанных L-NAME, что может свидетельствовать об отсутствии влияния стресса на данные показатели в условиях блокады синтеза монооксида азота. Блокада синтеза NO в изолированных сердцах «пассивных» крыс, перенесших стресс, также, как и в условиях интактной системы синтеза NO, сопровождалась снижением величины развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47% по сравнению с контролем.

В изолированных сердцах «активных» крыс в условиях блокады синтеза NO после перенесенного иммобилизационного стресса величины ОСКП, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и МГКП, также, как и в группе «пассивных» крыс, оставались сниженными по сравнению с соответствующим контролем. Следует отметить, что у «активных» животных после 6-часовой иммобилизации на фоне блокады NO-синтазы отмечалось уменьшение сократительной функции миокарда, не характерное для данной группы животных с интактной системой синтеза монооксида азота, в среднем на 42%. В изолированных сердцах, перфузируемых в условиях постоянного потока, степень снижения коронарного перфузионного давления, обусловленная увеличением напряжения сдвига, в контрольных группах «пассивных» и «активных» животных достоверно не различалась. После 6-часовой иммобилизации прирост коронарного перфузионного давления как у «пассивных», так и у «активных» крыс, был таким же, как в контроле, но значение индуцированной потоком дилатации у «пассивных» крыс оказалось выше на 65%, чем до стресса. У «активных» животных степень выраженности индуцированной потоком дилатации под влиянием стресса не изменялась.

Исходный уровень продуктов деградации монооксида азота (нитратов/нитритов) в плазме крови «пассивных» животных оказался выше на 55% по сравнению с таковым у «активных». После перенесенного стресса у «пассивных» животных концентрация нитратов/нитритов в плазме крови увеличилась на 29%, а у «активных» - на 136%, однако абсолютные значения ее между группами не различались.

Таким образом, продукция NO зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения животного, однако, вклад NO в регуляцию тонуса коронарных сосудов остается одинаковым как у «пассивных», так и у «активных» крыс, что указывает на наличие

взаимосвязи между особенностями поведения животных, уровнем продукции NO и разной степенью его участия в регуляции тонуса сосудов сердца.

Постстрессорная гипотония сосудов сердца, наблюдающаяся на фоне снижения сократительной активности миокарда, и сопровождающаяся усилением поток-индуцированной дилатации выявляется только у «пассивных», чувствительных к стрессу крыс. Она является следствием гиперпродукции NO эндотелием коронарных сосудов этих животных. У «активных», устойчивых к стрессу животных, в условиях стресса возрастает функциональное значение монооксида азота в регуляции сократительной функции миокарда. Следовательно, индивидуально-типологические особенности поведения определяют важность роли NO-зависимого механизма в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда

Литература

1. Веремей И.С., Солодков А.П., Осочук С.С. и др. Восстановление NO_3^- в NO_2^- цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сб. научн. трудов ВГМУ, посвященный 40-летию фарм. факультета.- Витебск, 1999.- С. 274-277.
2. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу // Журн. высш. нерв. деят. - 1995. - Т. 45, № 4.-С. 775-781
3. Судаков К. В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу.- Москва, 1998.- 267 с.